



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**  
10 **DE 199 07 588 A 1**

51 Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 07 D 493/04**  
C 07 D 417/06

21 Aktenzeichen: 199 07 588.3  
22 Anmeldetag: 22. 2. 1999  
43 Offenlegungstag: 24. 8. 2000

DE 199 07 588 A 1

71 Anmelder:  
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH  
(GBF), 38124 Braunschweig, DE

74 Vertreter:  
Patentanwälte Dr. Boeters, Bauer, Dr. Forstmeyer,  
81541 München

72 Erfinder:  
Höfle, Gerhard, Prof. Dr., 38124 Braunschweig, DE;  
Glaser, Nicole, 38124 Braunschweig, DE; Leibold,  
Thomas, Dr., 38124 Braunschweig, DE

56 Entgegenhaltungen:  
WO 98 38 192  
DE-Z: Angew. Chem. 110, Nr. 1/2(1998), S. 89-92;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 C-21 Modifizierte Epothilone

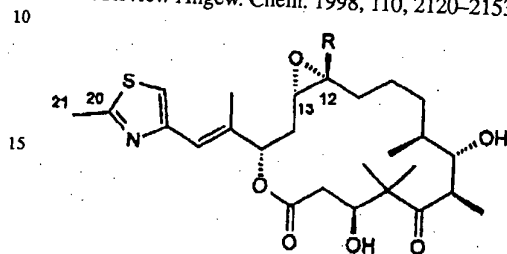
57 Die Erfindung betrifft in C21-Stellung modifizierte Epot-  
hilone, Verfahren zur ihrer Herstellung und antifungische  
und therapeutische Mittel, die diese Epothilone enthalten.

DE 199 07 588 A 1

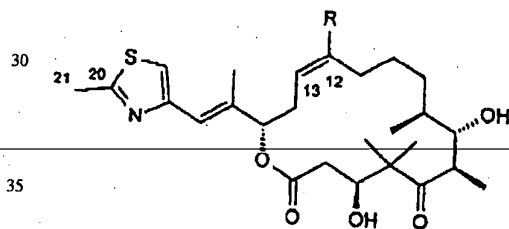
## Beschreibung

## Hintergrund der Erfindung.

5 Epothilone sind makrocyclische Lactone mit nützlichen antifungischen und cytotoxischen Eigenschaften. Ihre Wirkung beruht wie bei Taxol® auf einer Stabilisierung der Microtubuli in deren Folge insbesondere Tumor- und andere sich rasch teilende Zellen gehemmt werden. Typische Epothilone tragen eine Methylthiazolyl-Seitenkette, eine 12,13-Doppelbindung (C, D), ein 12,13-Epoxid (A, B) und an C-12 ein Proton (A, C) oder eine Methylgruppe (B, D), vergleiche z. B. Review Angew. Chem. 1998, 110, 2120-2153.



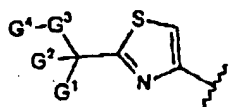
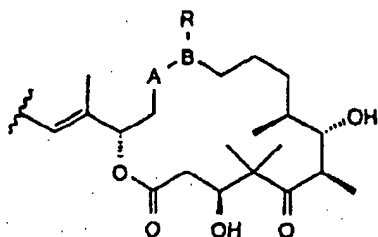
Epothilone A, R = H  
B, R = Me



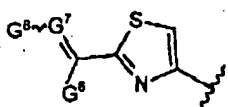
Epothilone C, R = H  
D, R = Me

## Gegenstand der Erfindung

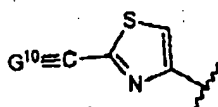
45 Gegenstand der Erfindung sind Epothilone-Derivate I-III, in denen die Wasserstoff-Atome der C-21 Methylgruppe teilweise oder vollständig durch andere Gruppen G1 bis G10 substituiert sind. Dabei kann R ein Wasserstoff oder Methyl, A-B eine C,C-Doppelbindung oder ein Epoxid sein.



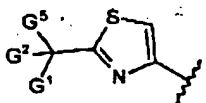
Ia



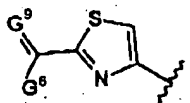
IIa



III



Ib



IIb

G<sup>1</sup> = H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Halogen

G<sup>2</sup> = H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-AlkylO

G<sup>3</sup> = O, S, NZ<sup>1</sup>

G<sup>4</sup> = H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OZ<sup>2</sup>, NZ<sup>2</sup>Z<sup>3</sup>, Z<sup>2</sup>C=O, Z<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>, Glycosyl

G<sup>5</sup> = Halogen, N<sub>3</sub>, NCS

G<sup>6</sup> = H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub>, OZ<sup>5</sup>, SZ<sup>5</sup>, NZ<sup>5</sup>Z<sup>6</sup>

G<sup>7</sup> = CZ<sup>7</sup>, N

G<sup>8</sup> = H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OZ<sup>10</sup>, SZ<sup>10</sup>, NZ<sup>10</sup>Z<sup>11</sup>, Halogen

G<sup>9</sup> = O, S, -N-N-

G<sup>10</sup> = N, CZ<sup>12</sup>

Z<sup>1</sup> = H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl

Z<sup>2</sup> = H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Phenyl, Naphthyl

Z<sup>3</sup> = H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl

Z<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, p-Toluoyl

Z<sup>5</sup> = H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl

Z<sup>6</sup> = H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl

Z<sup>7</sup> = H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Halogen, OZ<sup>8</sup>, SZ<sup>8</sup>, NZ<sup>8</sup>Z<sup>9</sup>

Z<sup>8</sup> = H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl

Z<sup>9</sup> = H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl

Z<sup>10</sup> = H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl

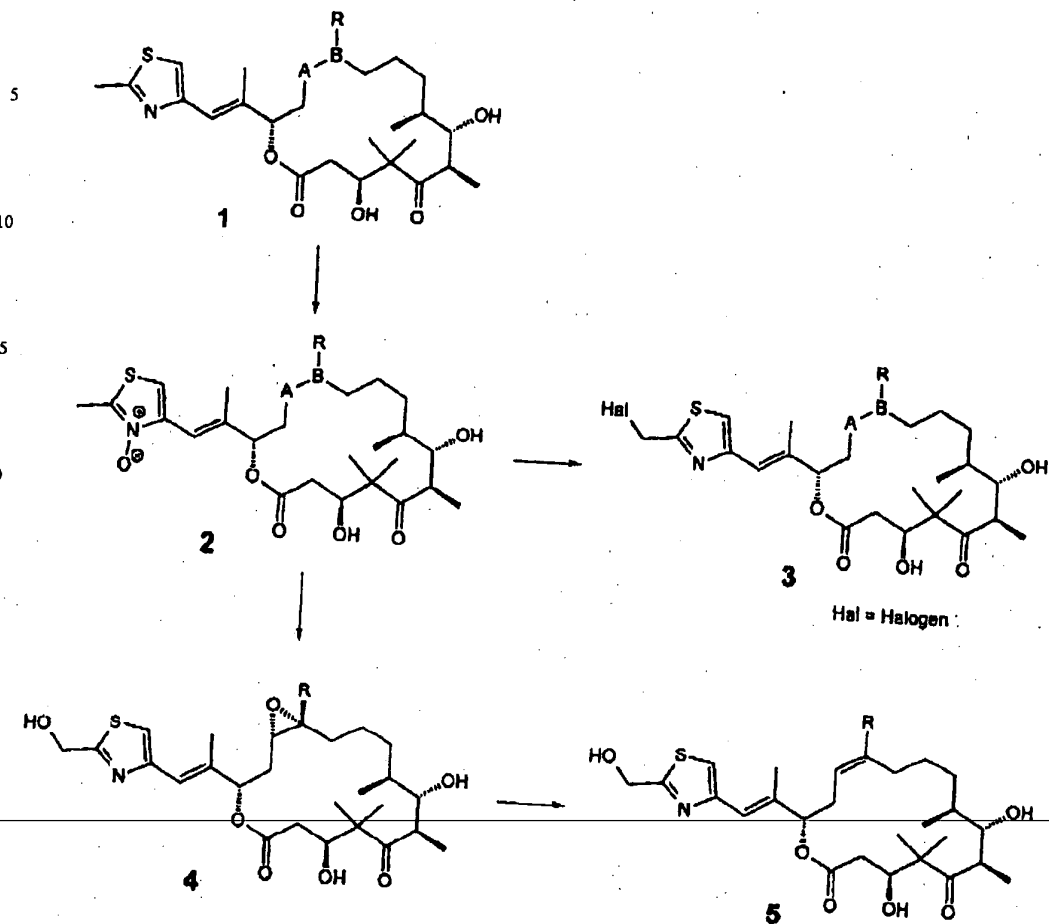
Z<sup>11</sup> = H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl

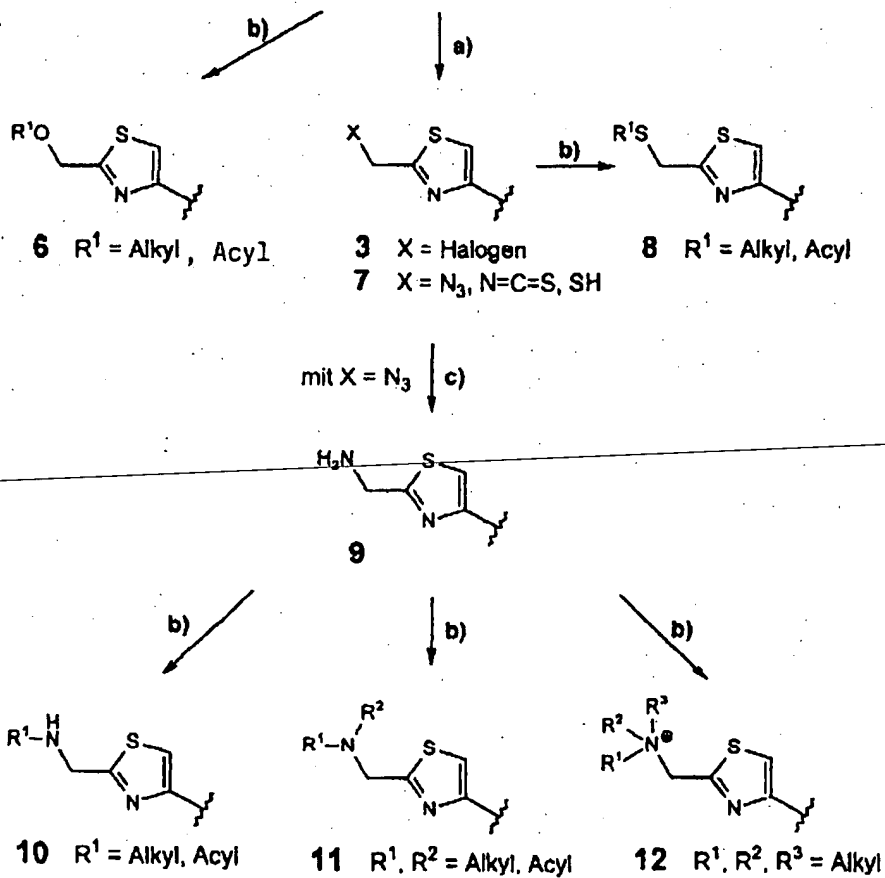
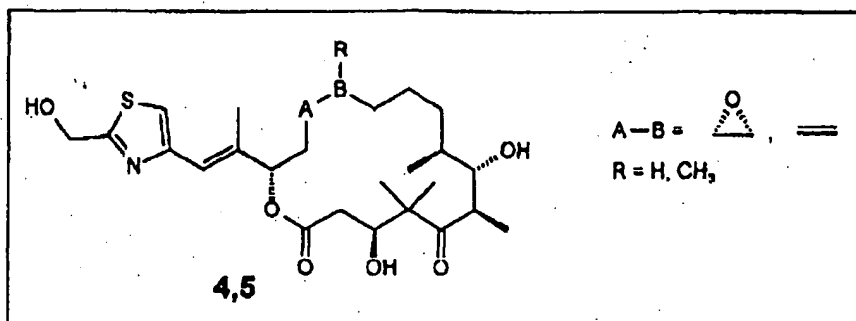
Z<sup>12</sup> = H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Halogen

#### Funktionalisierung von C-21

Ausgehend von ungeschützten 3,7-Hydroxy oder z. B. TMS-geschützten Epothilonen A-C (1) können über die N-Oxide 2 die 21-Hydroxyepothilone 4 erhalten werden (WO 98/38 192)). Die N-Oxide 2 ergeben bei der Umsetzung mit Säurehalogeniden und Basen, bevorzugt p-Toluolsulfonsäurehalogeniden und 2,6-Lutidin die 21-Halogenepothilone 3. Desoxygenierung der Epoxide 4 nach bekannten Methoden liefert die 21-Hydroxyepothilone C und D (5).

Alternativ können 4 und 5 durch Biotransformation (21-Hydroxylierung) von Epothilonen A-D mit Hilfe von z. B. *Sorangium cellulosum* Stämmen (WO 98/22 461) erhalten werden. Die 3,7-OH geschützten oder nicht geschützten Epothilone 3, 4, 5 (vgl. WO 97/19 086) dienen im folgenden zur Herstellung der Derivate vom Strukturtyp I-III.





a) i) Aktivierung z. B. TosX, Pyridin; ii) Substitution z. B.  $NaN_3$   
b)  $R^1\text{Hal}$ , Base; c) Lindlar-Kat.,  $H_2$ , EtOH.

5

10

15

20

25

30

35

40

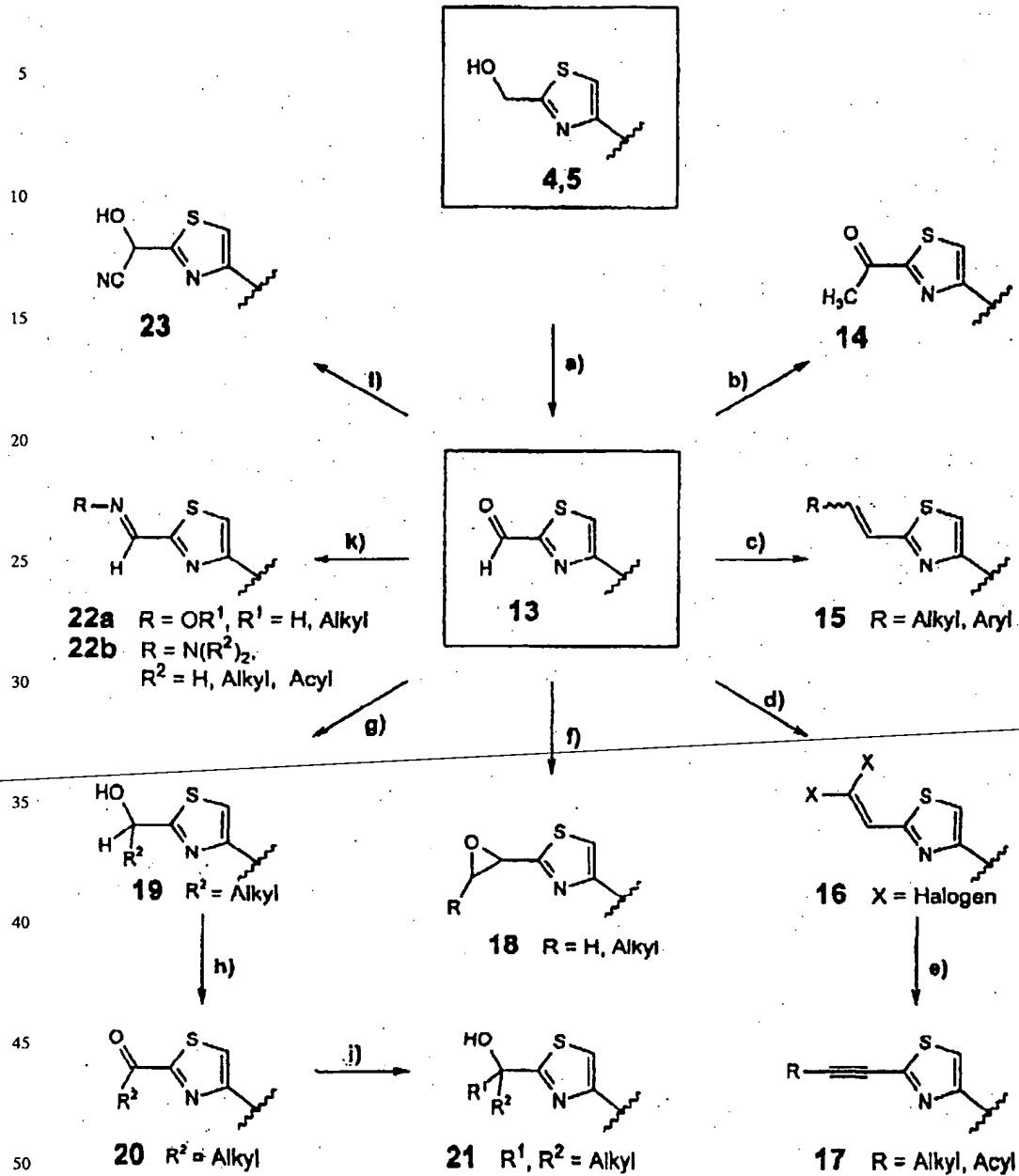
45

50

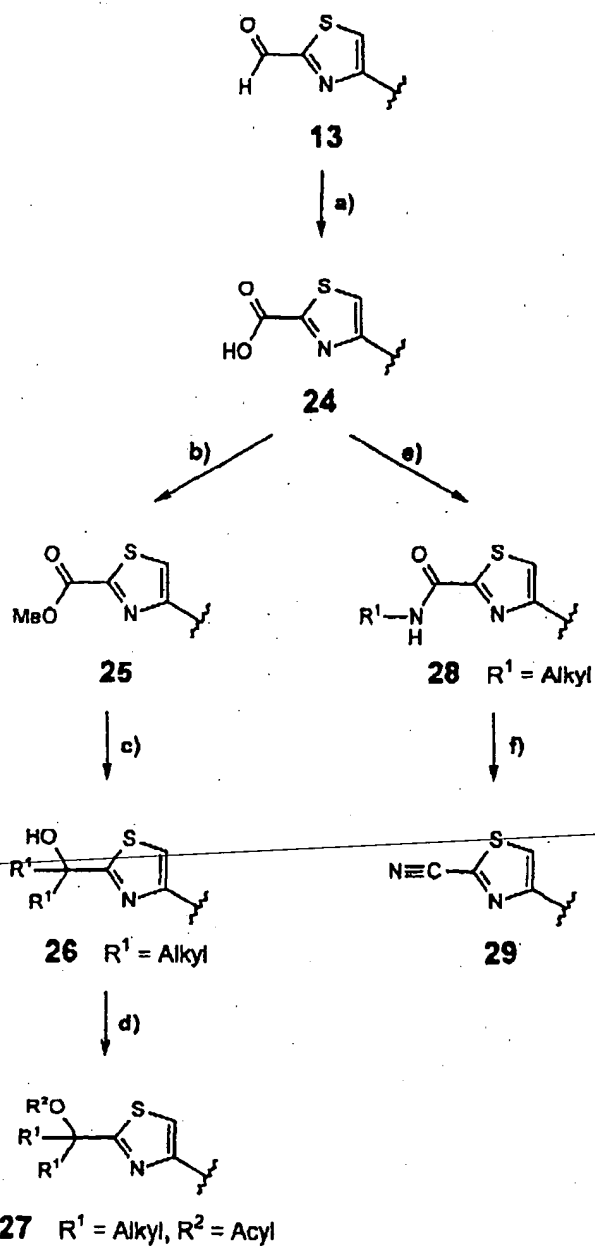
55

60

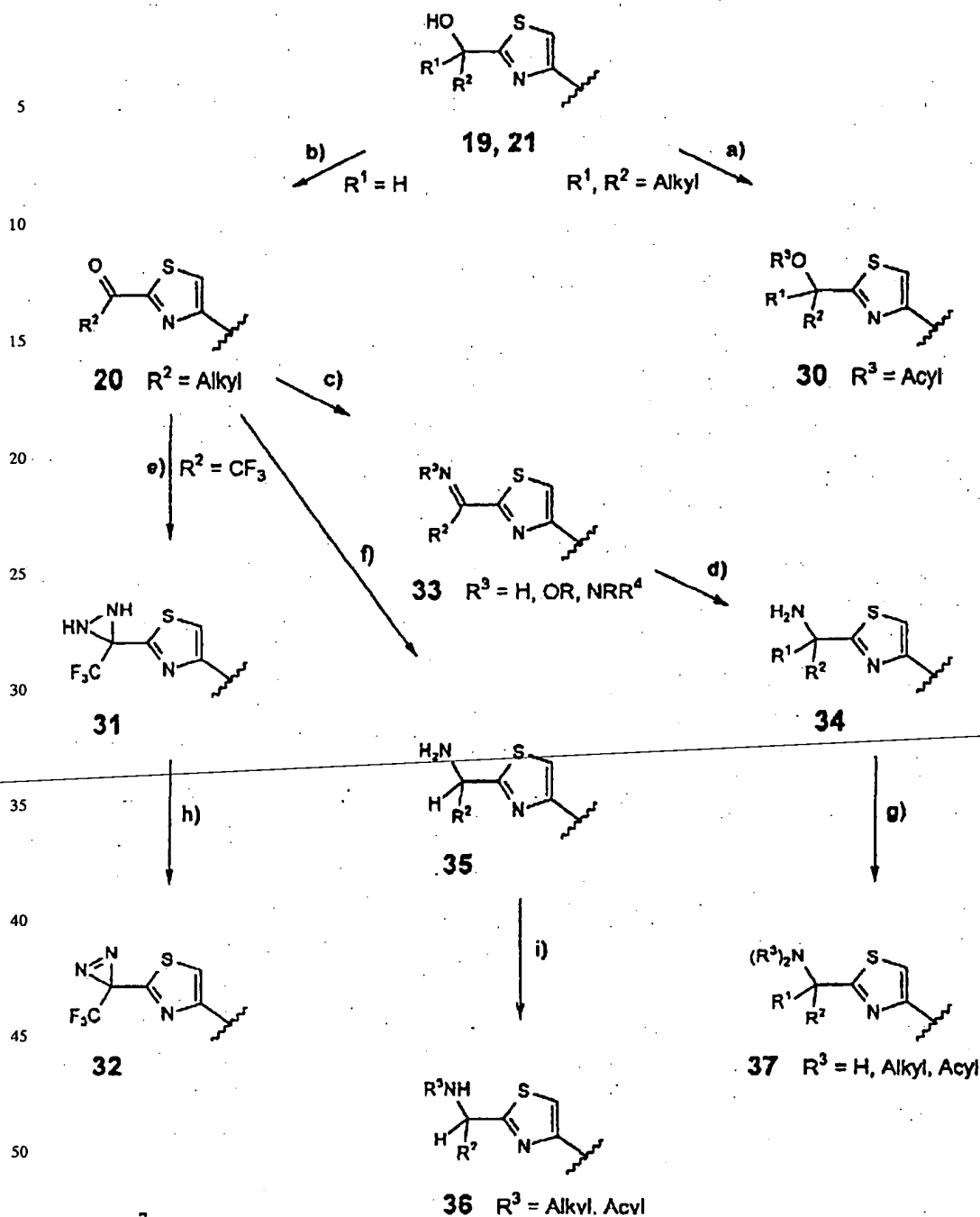
65



a)  $\text{MnO}_2$ ; b)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ; c) Wittig oder analoge Reaktion; d)  $\text{CrCl}_2$ ,  $\text{CHX}_3$ ; e)  $\text{BuLi}$ ,  $\text{RX}$ ;  
f)  $\text{Me}_2\text{SOCH}_2$ ; g)  $\text{RMgX}$  or  $\text{RLi}$ ; h)  $\text{MnO}_2$ ; i)  $\text{R}^1\text{MgX}$  oder  $\text{R}^1\text{Li}$ ; k)  $\text{H}_2\text{NR}$ ; l)  $\text{HCN}$



a) THF/H<sub>2</sub>O 9 : 1, Ag<sub>2</sub>O; b) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Ethylacetat; c) xs R<sup>1</sup>MgHal  
 d) R<sup>2</sup>Hal, Base; e) Chlorformiat, Et<sub>3</sub>N, R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>, THF; f) P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>



a)  $R^3\text{RCOX}$ , Base; b)  $\text{MnO}_2$ ; c)  $\text{H}_2\text{NR}^3$ ; d)  $\text{R}^1\text{MgX}$  oder  $\text{R}^1\text{Li}$ ; e) 1)  $\text{H}_2\text{NOpTos}$ ,  
 2)  $\text{NH}_3(\text{fl.})$ ; f) reduktive Aminierung; g)  $\text{R}^3\text{X}$ , Base; h)  $\text{Ag}_2\text{O}$ ; i) siehe g)

### Synthese von 21-Amino-Epothilonen 9

#### Beispiel

21-Amino-Epothilon B ( $R = \text{CH}_3$ ,  $G^1 = C^2 = G^4 = Z^1 = H$ ,  $G^3 = \text{NZ}^1$ ) in Formel Ia

18.0 mg Lindlar-Katalysator werden unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre in 500  $\mu\text{l}$  Ethanol suspendiert und abgesättigt. Es werden dann 15.9 mg (29.0  $\mu\text{mol}$ ) 21-Azido-Epothilon B, gelöst in einem Ethanol-Methanol-Gemisch, zugegeben. Nachdem 30 min bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird die Suspension über Celite filtriert und mit Ethylacetat nachgespült. Die organische Phase wird vom Lösungsmittel befreit und am Hochvakuum getrocknet. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt über PSC (Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Methanol 90 : 10), wobei 12.3 mg (81%) 21-Amino-Epothilon B und 1 mg (6%) Edukt erhalten wurden.



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.58 (bs, 17-H), 7.05 (s, 19-H), 4.15 (s, 21- $\text{H}_2$ ); HRMS (DCI):  $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  :  $[\text{M}+\text{H}^+]$  ber. 522.2764, gef. 522.2772.

### Synthese der 21-Azido-Epothilone 7

#### Beispiel

#### 21-Azido-Epothilon B ( $\text{R}=\text{CH}_3$ , $\text{G}^1=\text{G}^2=\text{H}$ , $\text{G}^5=\text{N}_3$ ) in Formel Ib

In eine Lösung von 32.6 mg (62.3  $\mu\text{mol}$ ) Epothilon F in 400  $\mu\text{l}$  DMF werden 20.2  $\mu\text{l}$  (93.5  $\mu\text{mol}$ ) Diphenylphosphorylazid und 16.7  $\mu\text{l}$  (112.2  $\mu\text{mol}$ ) DBU gegeben. Es wird 30 min bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Hochvakuum abgezogen. Die Reinigung erfolgt über präparative HPLC (Laufmittel: MTBE)/Hexan 1 : 2 + +1% Methanol), wobei 20.3 mg (60%) 21-Azido-Epothilon B erhalten wurden.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.59 (bs, 17-H), 7.04 (s, 19-H), 4.63 (s, 21- $\text{H}_2$ ); HRMS (DCI):  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$  :  $[\text{M}^-]$  ber. 549.2747, gef. 549.2768.

### Synthese von 21-Acylamino-Epothilonen 10

#### Beispiel

#### 21-n-Propionylamino-Epothilon A ( $\text{R}=\text{H}$ , $\text{G}^1=\text{G}^2=\text{H}$ , $\text{G}^3=\text{NZ}^1$ , $\text{Z}^1=\text{H}$ , $\text{G}^4=\text{Z}^2\text{C}=\text{O}$ , $\text{Z}^2=\text{Et}$ ) in Formel Ia

70.0  $\mu\text{l}$  (500.0  $\mu\text{mol}$ ) Triethylamin werden in 250  $\mu\text{l}$  abs. THF gelöst und mit Eiswasser auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 52.5  $\mu\text{l}$  (400.0  $\mu\text{mol}$ ) Chlorameisensäuremethylester zugegeben. Nach ca. 5 min werden 25.0  $\mu\text{l}$  (334.1  $\mu\text{mol}$ ) Propionsäure zugetropft und weitere 10–15 min gerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und der Niederschlag abzentrifugiert. 46.7  $\mu\text{l}$  des Überstands werden in eine Lösung aus 13.2 mg (26.0  $\mu\text{mol}$ ) 21-Amino-Epothilon A in 250  $\mu\text{l}$  abs. THF und 5.4  $\mu\text{l}$  (39.0  $\mu\text{mol}$ ) Triethylamin gegeben. Nach 20 min wird der Rohansatz über PSC (Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90 : 10) gereinigt. Es wurden 11.2 mg (76%) 21-Amino-Epothilon A-propionamid erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.57 (bs, 17-H), 7.07 (s, 19-H), 2.28 (q, 2'- $\text{H}_2$ ), 1.18 (3'- $\text{H}_3$ ), 6.29 (t, NH); HR-MS (ED):  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$  : ber. 564.2869, gef. 564.2854.

### Synthese von 21-Acyloxy-Epothilonen 6

#### Beispiel

#### 21-Pentanoyloxy-Epothilon E ( $\text{R}=\text{G}^1=\text{G}^2=\text{H}$ , $\text{G}^3=\text{O}$ , $\text{G}^4=\text{Z}^2\text{C}=\text{O}$ , $\text{Z}^2=\text{n-Bu}$ ) in Formel Ia

Zu einer Lösung von 20 mg (39  $\mu\text{mol}$ ) Epothilon A-N-Oxid in 100  $\mu\text{l}$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 83.0  $\mu\text{l}$  (419  $\mu\text{mol}$ ) Valeriansäureanhydrid und 20.0  $\mu\text{l}$  (172  $\mu\text{mol}$ ) 2,6-Lutidin gegeben. Der Reaktionsansatz wurde für 30 min bei 75°C gerührt, vom Lösungsmittel befreit und am Hochvakuum getrocknet. Die Reinigung des Rohproduktes mittels präparativer HPLC (Nucleosil 100, Laufmittel:  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  50 : 50) ergab 9 mg (40%) Epothilon E-21-valeriant.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.60 (s, 17-H), 7.14 (s, 19-H), 5.35 (s, 21- $\text{H}_2$ ), 3.62 (t, 2'- $\text{H}_2$ ), 1.6–1.7 (m, 3'- $\text{H}_2$ ), 1.3–1.4 (m, 4'- $\text{H}_2$ ), 1.3–1.4 (m, 4'- $\text{H}_2$ ), 0.91 (t, 5'- $\text{H}_3$ ).  $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{NO}_8\text{S}$  : ber. 593.3022, gef. 593.3007.

#### Beispiel

#### 21-naphthoyloxy-Epothilon E ( $\text{R}=\text{G}^1=\text{G}^2=\text{H}$ , $\text{G}^3=\text{O}$ , $\text{G}^4=\text{Z}^2\text{C}=\text{O}$ , $\text{Z}^2=\text{Naph}$ ) in Formel Ia

21 mg (41  $\mu\text{mol}$ ) Epothilon A-N-Oxid wurden in 80  $\mu\text{l}$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit 10  $\mu\text{l}$  (86  $\mu\text{mol}$ ) 2,6-Lutidin und 82.0  $\mu\text{l}$  (129  $\mu\text{mol}$ ) 2-Naphthoylchlorid-Lösung (300 mg/ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 10 min bei 75°C gerührt. Das Rohgemisch wurde durch präparative HPLC (Nucleosil 100, Laufmittel: 1-Butylmethylether/Hexan 1 : 2 mit 1% Methanol) gereinigt. Die Trennung lieferte 8 mg (29%) Epothilon E-21-naphthoylat.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.64 (s, 17-H), 7.19 (s, 19-H), 5.67 (s, 21- $\text{H}_2$ ), 8.09 (dd, 3'-H), 7.96 (d, 4'-H), 7.89 (dd, 5'-H), 7.89 (dd, 6'-H), 7.58 (m, 7'-H), 7.58 (m, 8'-H), 8.67 (s, 9'-H); HRMS (DCI):  $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{NO}_8\text{S}$  :  $[\text{M}^-]$  ber. 663.2866, gef. 663.2877.

#### Beispiel

#### 21-(3',6'-dioxahexanoyl)-Epothilon E ( $\text{R}=\text{G}^1=\text{G}^2=\text{H}$ , $\text{G}^3=\text{O}$ , $\text{G}^4=\text{Z}^2\text{C}=\text{O}$ , $\text{Z}^2=3',6'\text{-Dioxahexyl}$ )

100.0  $\mu\text{l}$  (880.0  $\mu\text{mol}$ ) 2-(2-Methoxyethoxy)-essigsäure in 1,6 ml THF lösen. Anschließend werden 137.6  $\mu\text{l}$  (880.0  $\mu\text{mol}$ ) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 134.9  $\mu\text{l}$  (968.0  $\mu\text{mol}$ ) Triethylamin zugegeben. Der Ansatz wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, währenddessen sich ein farbloser Niederschlag bildet. Die Reaktionslösung wird zentrifugiert und 119.5  $\mu\text{l}$  des Überstands werden zu einer Lösung von 23.2 mg (45.7  $\mu\text{mol}$ ) Epothilon E in 400  $\mu\text{l}$  THF gegeben. Anschließend werden 8.4 mg (45.7  $\mu\text{mol}$ ) Dimethylaminopyridin zugegeben und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt über präparative HPLC (Nucleosil 100, Laufmittel: t-Butylmethylether/Hexan 1 : 2 + 2% Methanol). Es konnten 14.7 mg (52%) 21-(3',6'-dioxahexanoyl)-Epothilon E isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.60 (bs, 17-H), 7.16 (s, 19-H), 5.42 (s, 21- $\text{H}_2$ ), 4.52 (s, 2'- $\text{H}_2$ ), 3.74 (m, 3'- $\text{H}_2$ ), 3.58

# DE 199 07 588 A 1

(m, 4'-H<sub>2</sub>), 3.37 (s, 5'-H<sub>3</sub>); HRMS (DCI): C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>10</sub>S; [M+H<sup>+</sup>] ber. 626.2999, gef. 626.2975.

## Synthese von 21-Sulfonyloxy-Epothilonen 6 und 21-Halogen-Epothilonen 2

### Beispiel

21-Tosyloxy-Epothilon A und 21-Chlor-Epothilon A (R=G<sup>1</sup>=G<sup>2</sup>=H, G<sup>3</sup>=O, G<sup>4</sup>=Z<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>, Z<sup>4</sup>=p-Toluoyl und R=G<sup>1</sup>=G<sup>2</sup>=H, G<sup>5</sup>=Cl) in Formel Ia bzw. Ib

23.0 mg (45.2 μmol) Epothilon E werden in 50 μl Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung werden nacheinander 54.4 mg (285.0 μmol) Tosylchlorid und 56.5 μl (333.0 μmol) Hünig-Base gegeben. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer Reinigung durch präparative HPLC (Nucleosil 100, Laufmittel: t-Butylmethylether 1 : 2 + 1.5% Methanol) wurden 4.7 mg (16%) 21-Tosyloxy-Epothilon A und 16.2 mg (68%) 21-Chlor-Epothilon A erhalten.

### 21-Tosyloxy-Epothilon A

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.54 (bs, 17-H), 7.15 (s, 19-H), 5.29 (s, 21-H<sub>2</sub>), 7.82 (d, 2',6'-H), 7.34 (dm, 3',5'-H), 2.44 (s, 7'-H<sub>3</sub>).

### 21-Chlor-Epothilon

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.59 (bs, 17-H), 7.16 (s, 19-H), 4.81 (s, 21-H<sub>2</sub>). HRMS (DCI): C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>6</sub>S; [M+H<sup>+</sup>] ber. 528.2187, gef. 528.2154.

## Synthese von substituierten Methylenderivaten 15

### Beispiel

20-(2-propenyl)-Epothilon A: (R=H, G<sup>6</sup>=G<sup>8</sup>=Z<sup>7</sup>=H, G<sup>7</sup>=CZ<sup>7</sup>) in Formel IIa

50.0 mg Instand-Ylid (Fa. Fluka) werden mit 17.0 mg Methylphosphoniumbromid versetzt und in 500 μl abs. THF suspendiert. Der Ansatz wird für 2-3 min ins Ultraschallbad gestellt und anschließend bei Raumtemperatur gerührt. Hat die Reaktionslösung eine leuchtend gelbe Farbe, wird die Suspension in eine Lösung aus 15.2 mg (30.0 μmol) A-Aldehyd in 100 μl abs. THF getropft. Nach 1 h wird der Ansatz mit Wasser verdünnt und drei mal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird eingengt und am Hochvakuum getrocknet. Eine Trennung des Rohgemisches erfolgt über präparative HPLC (Nucleosil 100, Laufmittel: t-Butylmethylether/Hexan 1 : 2 + 1% Methanol). Es konnten 1.7 mg (11%) 21-Methylen-Epothilon A isoliert werden.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.59 (bs, 17-H), 7.04 (s, 19-H), 6.86 (dd, 21-H), 6.05 (d, 1'-H<sub>b</sub>), 5.55 (d, 1'-H<sub>a</sub>); HRMS (DCI): C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>6</sub>S; [M+H<sup>+</sup>] ber. 506.2576, gef. 506.2598.

## Synthese von Epothilon-20-carbaldehyde 13

### Beispiel

Epothilon A-21-aldehyd (G<sup>6</sup>=H, G<sup>9</sup>=O) in Formel IIb

Es wurden 58.0 mg (114 μmol) Epothilon E in 1 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. In Abständen von 10 min wurden dreimal 295 mg (3.4 mmol) Braunstein zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 40 min wurde das Mangandioxid abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden zur Trockene gebracht und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC (Nucleosil 100, Laufmittel: t-Butylmethylether/Hexan mit 3% Methanol) gereinigt. Es wurden 36 mg (62%) Epothilon A-21-aldehyd erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.67 (s, 17-H), 7.53 (s, 19-H), 9.98 (d, 21-H), HRMS (DCI): C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>7</sub>S; [M+H<sup>2</sup>] ber. 508.2369, gef. 508.2367.

### Beispiel

Epothilon A-20-carbonsäuremethylester (G<sup>6</sup>=OZ<sup>5</sup>, Z<sup>5</sup>=Me, G<sup>9</sup>=O) in Formel IIb

8.0 mg (16 μmol) Epothilon A-21-aldehyd wurden in 300 μl eines THF/Wasser-Gemisches (9 : 1) gelöst und mit 24.0 mg (194 μmol) Silber(I)-oxid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde zweimal mit 0.1% Salzsäure und einmal mit Wasser gewaschen und anschließend mit einem Überschuß an Diazomethan versetzt. Es wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels, erfolgte eine Reinigung des Rohproduktes durch präparative HPLC (Nucleosil 100, Laufmittel: t-Butylmethylether/Hexan 1 : 2 mit 1% Methanol), wobei 2.5 mg (30%) Epothilon A-21-carbonsäuremethylester erhalten wurden.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.73 (bs, 17-H), 7.42 (s, 19-H), 4.00 (s, 1'-H<sub>3</sub>), HRMS (DCI): C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>8</sub>S; [M+H<sup>+</sup>] ber. 537.2396, gef. 537.2408.

## Beispiel

Epothilon A-21-methylketon ( $G^6=Me$ ,  $G^9=O$ ) und 21-Epoxi-Epothilon in Formel IIb

10 mg Epothilon A-21-aldehyd (19.7  $\mu$ mol) werden in 200  $\mu$ l  $CH_2Cl_2$  gelöst, mit einem Überschuß Diazomethan in Ether versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 15 min wird der Reaktionsansatz eingeeengt und mittels PSC (Kieselgel 60, Laufmittel:  $CH_2Cl_2$ /Methanol 95 : 5) getrennt. Es wurden 4.5 mg (44%) 20-Acetoxy-Epothilon-A und 1.9 mg (19%) 21-Epoxi-Epothilon A erhalten.

## 20-Acetoxy-Epothilon A

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.62 (bs, 17-H), 7.45 (s, 19-H), 2.71 (s, 1'-H<sub>3</sub>).

## 20-Epoxi-ethyl-Epothilon

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.58 (bs, 17-H), 7.09 (s, 19-H), 4.22 (t, 21-H), 3.00 (m, 1'-Ha), 3.23 (dd, 1'-Hb).

## Synthese von 21-Imino-Epothilon 22

## Typisches Beispiel

Epothilon A-O-Methylcarbaldoxim ( $R=G^6=H$ ,  $G^7=N$ ,  $G^8=OZ^{10}$ ,  $Z^{10}=Me$ ) in Formel IIa

Zu einer Lösung von 25 mg (49  $\mu$ mol) Epothilon A-21-aldehyd in 200  $\mu$ l Methanol wurden 10.0  $\mu$ l (124  $\mu$ mol) Pyridin und 113  $\mu$ l (54.0  $\mu$ mol) O-Methylhydroxylammoniumchlorid-Lösung (40 mg/ml) gegeben. Nach Rühren des Reaktionsansatzes für 1 h bei Raumtemperatur wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde einmal mit Wasser extrahiert und mit  $Na_2SO_4$  getrocknet. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte mittels präparativer HPLC (Nucleosil 100, Laufmittel: t-Butylmethylether/Hexan 1 : 2 mit 1% Methanol). Es wurden 9 mg (36%) E- und 7 mg (27%) Z-Epothilon A-O-Methylcarbaldoxim erhalten.

## E-Epothilon A-O-Methylcarbaldoxim

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.61 (bs, 17-H), 7.12 (s, 19-H), 8.22 (s, 21-H), 4.01 (s, 1'-H<sub>3</sub>). Z-Epothilon A-O-Methylcarbaldoxim  
 $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.65 (bs, 17-H), 7.36 (bs, 19-H), 7.86 (d, 21-H), 4.15 (s, 1'-H<sub>3</sub>).  
 HRMS (DCI):  $C_{27}H_{40}N_2O_7S$ :  $[M + H]^+$  ber. 537.2634, gef. 537.2637.

## Biologische Charakterisierung der Epothilonderivate

## Cytostatische Aktivität

Die Epothilonderivate hemmen das Wachstum von Säugerzellkulturen, auch von Zelllinien, die gegen andere Cytostatika resistent sind.

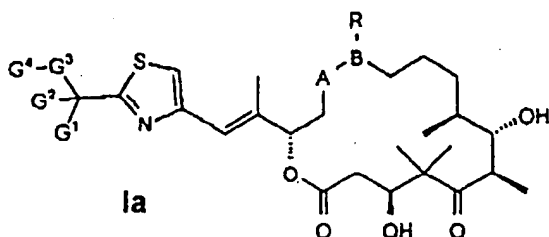
Wachstumshemmung transformierter Zellen der Maus und humaner Karzinom- und Leukämie-Zelllinien

V rbindung	L929 Maus	KB-3.1 Cervix	KB-V1* Cervix	PC-3 Pr stata	SK-OV-3 Ovar	A-549 Lunge	K-562/U-937 Leukämi
IC <sub>50</sub> [ng/ml]							
21-Chlor-epo A	170	60	8			10	12 (K-562)
Epo A-21-oxim	7						
Epo A-21-hydrazon	12						
21-Azido-epo A	6						
21-Amino-epo A	8	4	30	3	4		3 (U-937)
21-Methylen-epo A	3	3	3	0,4	1		1,5 (U-937)
21-Azido-epo B	0,6	0,5	0,5	0,4			
21-Amino-epo B	0,5	0,4	1,5	1,5			

\*multiresistente Zelllinie

## Patentansprüche

## 1. Verbindung der allgemeinen Formel Ia



worin bedeuten:

G1 ein H-Atom, einen Alkylrest, insbesondere einen C1-C4-Alkylrest oder ein Halogenatom, insbesondere ein Cl-, Br- oder I-Atom,

G2 ein H-Atom oder einen Alkylrest, insbesondere einen C1-C4-Alkylrest,

G3 ein O-Atom, ein S-Atom oder einen NZ1-Rest mit

Z1 als einem H-Atom oder einem Alkylrest, insbesondere einem C1-C4-Alkylrest, und

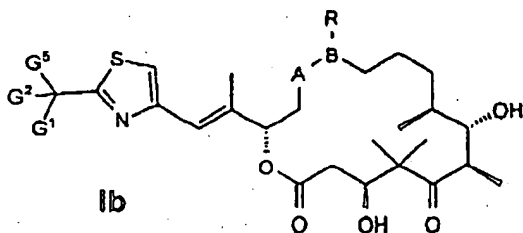
G4 ein H-Atom, ein Alkylrest, insbesondere ein C1-C4-Alkylrest, ein OZ2-Rest, ein NZ2Z3-Rest, ein Z2C = O-Rest, ein Z4SO2"-Rest oder ein Glycosyl-Rest mit

Z2 als einem H-Atom oder einem Alkylrest, insbesondere einem C1-C4-Alkylrest, oder einen Naphthylrest,

Z3 als einem H-Atom oder einem Alkyl- oder Acylrest, insbesondere einem C1-C4-Alkyl- oder C1-C4-Acylrest und

Z4 als einem CH3-, CF3- oder p-Toluoyl-Rest.

## 2. Verbindung der allgemeinen Formel Ib



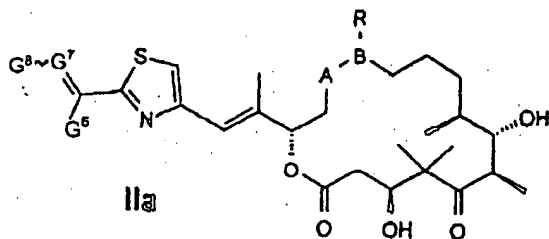
worin bedeuten:

G1 ein H-Atom, einen Alkylrest, insbesondere einen C1-C4-Alkylrest,

G2 ein H-Atom oder einen Alkylrest, insbesondere einen C1-C4-Alkylrest, und

G5 ein Halogenatom, insbesondere ein Cl-, Br- oder I-Atom, einen N3-Rest oder einen NCS-Rest.

3. Verbindung der allgemeinen Formel IIa



worin bedeuten:

G6 ein H-Atom, einen Alkylrest, insbesondere einen C1-C4-Alkylrest, oder einen CF3-, OZ5-, SZ5- oder NZ5Z6-Rest mit

Z5 als einem H-Atom oder einem Alkyl- oder Acylrest, insbesondere einem C1-C4-Alkyl- oder C1-C4-Acylrest und

Z6 als einem H-Atom oder einem Alkylrest, insbesondere einem C1-C4-Alkylrest,

G7 ein CZ7-Rest oder ein N-Atom mit

Z7 als einem H- oder Halogen-Atom, insbesondere einem C1-, Br- oder I-Atom, einem Alkylrest, insbesondere einem C1-C4-Alkylrest, oder einem OZ8-, SZ8- oder NZ6Z9-Rest mit

Z8 als einem H-Atom oder einem Alkyl- oder Acylrest, insbesondere einem C1-C4-Alkyl- oder C1-C4-Acylrest, und

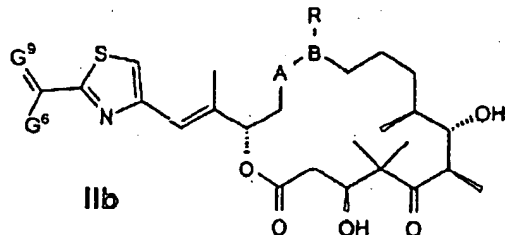
Z9 als einem H-Atom oder einem Alkylrest, insbesondere einem C1-C4-Alkylrest, und

G8 ein H- oder Halogen-Atom, insbesondere ein Cl-, Br- oder I-Atom, ein Alkylrest, insbesondere ein C1-C4-Alkylrest, oder ein OZ10-, SZ10- oder NZ10Z11-Rest mit

Z10 als einem H-Atom oder einem Alkyl- oder Acylrest, insbesondere einem C1-C4-Alkyl- oder C1-C4-Acylrest, und

Z11 als einem H-Atom oder einem Alkylrest, insbesondere einem C1-C4-Alkylrest.

4. Verbindung der allgemeinen Formel IIb



worin bedeuten:

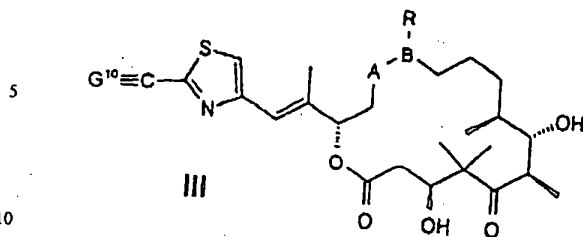
G6 ein H-Atom, ein Alkylrest, insbesondere ein C1-C4-Alkylrest, oder ein CF3-, OZ5-, SZ5- oder NZ5Z6-Rest mit

Z5 als einem H-Atom oder einem Alkyl- oder Acylrest, insbesondere einem C1-C4-Alkyl- oder C1-C4-Acylrest, und

Z6 als einem H-Atom oder einem Alkylrest, insbesondere einem C1-C4-Alkylrest, und

G9 ein O- oder S-Atom oder ein -N=N-Rest.

5. Verbindung der allgemeinen Formel III

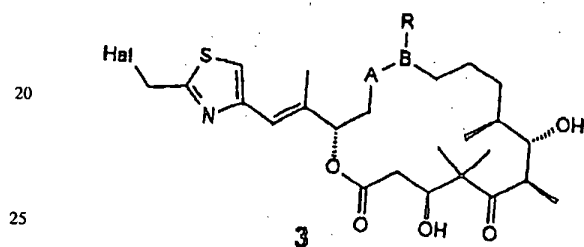


worin bedeutet:

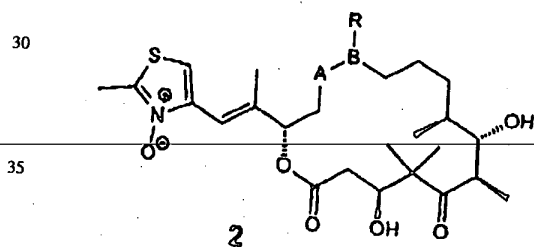
G10 ein N-Atom oder einen CZ12-Rest mit

Z12 als einem H- oder Halogen-Atom, insbesondere einem Cl-, Br- oder I-Atom, oder einem Alkylrest, insbesondere einem C1-C4-Alkylrest.

15 6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 3,



dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 2



mit einem Säurehalogenid und einer Base zu einer Verbindung der Formel 3 umsetzt, wobei bedeuten:

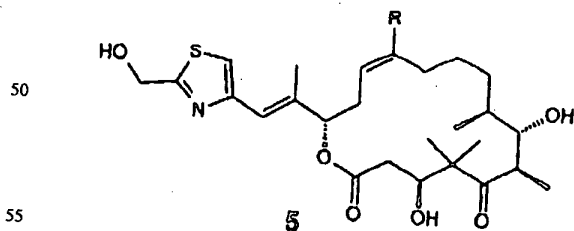
A-B = CH=C oder CH...C, wobei ... eine C-C-Einfachbindung mit einer epoxidischen -O-Brücke bedeutet,

R = H oder CH3 und

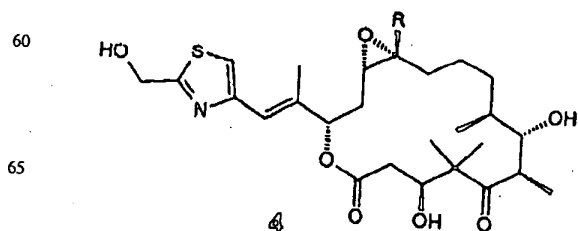
Hal = Cl, Br oder I.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man mit p-Toluolsulfonsäure-halogenid und 2,6-Luti-

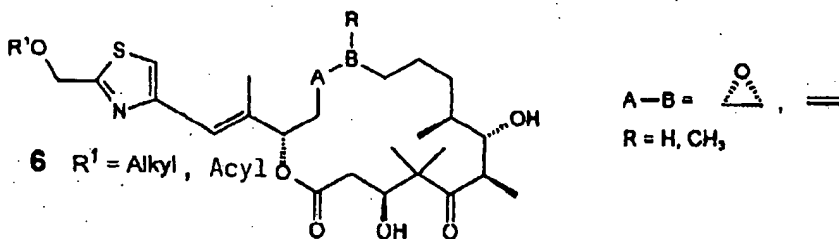
45 8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 5,



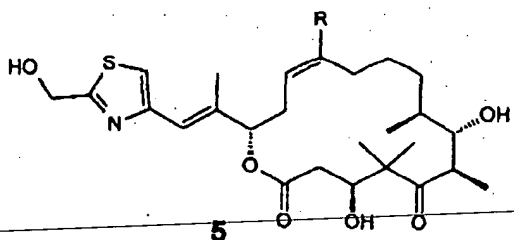
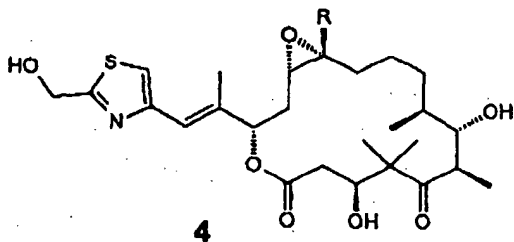
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 4



in an sich bekannter Weise zu einer Verbindung der Formel 5 desoxygeniert.  
9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 6,

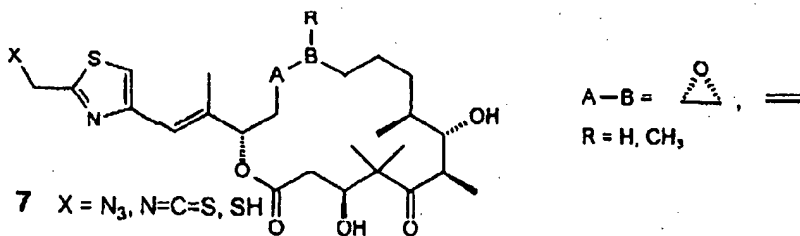


dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 4 oder 5

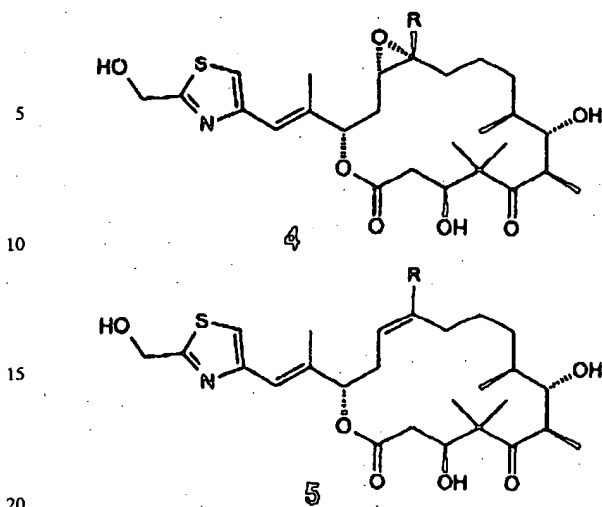


mit einer Verbindung der Formel  $R_1\text{Hal}$  und einer Base zu einer Verbindung der Formel 6 umsetzt, wobei A-B, R und Hal die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und  $R_1$  einen Alkyl- oder Acylrest bedeutet, insbesondere einen C1-C4-Alkyl- oder einen C1-C4-Acylrest.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 7,



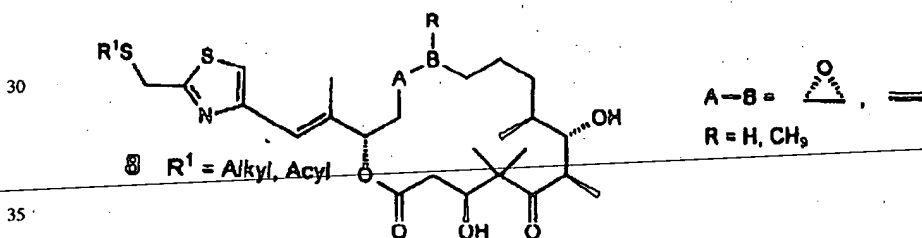
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 4 oder 5



aktiviert und danach einer Substitution unterwirft und eine Verbindung der Formel 7 erhält, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und X N3, N = C = S oder SH bedeutet.

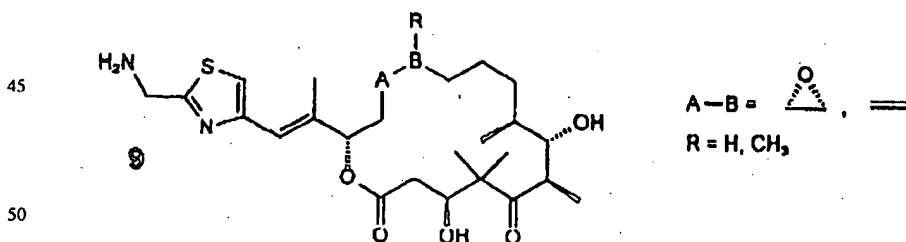
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man mit TosX (X = Hal = Cl, Br oder I) und Pyridin aktiviert und mit NaN<sub>3</sub> substituiert.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 8,



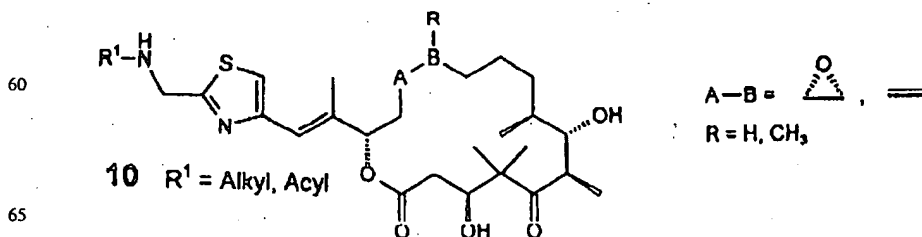
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 3 gemäß Anspruch 6 oder eine Verbindung der Formel 7 gemäß Anspruch 10 mit einer Verbindung der Formel RIHal und einer Base in an sich bekannter Weise umsetzt, wobei A-B, R und Hal die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und R1 einen Alkyl- oder Acylrest bedeutet, insbesondere einen C1-C4-Alkyl- oder einen C1-C4-Acylrest.

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 9,



dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 7 gemäß Anspruch 10 mit X = N3 mit Hilfe eines Lindlar-Katalysators, insbesondere in Gegenwart von Ethanol, zu einer Verbindung der Formel 9 hydriert, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen.

14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 10,

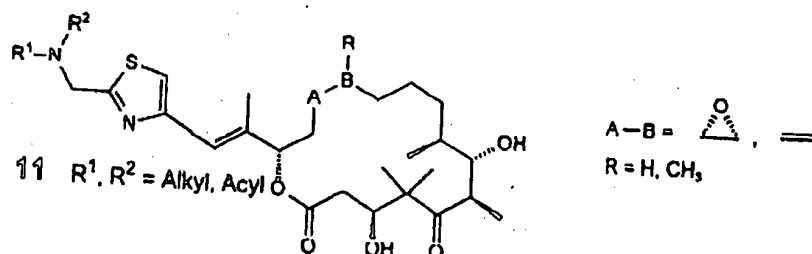


dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 9 gemäß Anspruch 13 mit einer Verbindung der Formel RIHal und einer Base zu einer Verbindung der Formel 10 umsetzt, wobei A-B, R und Hal die Bedeutungen ge-



mäß Anspruch 6 besitzen und R1 einen Alkyl- oder Acylrest bedeutet, insbesondere einen C1-C4-Alkylrest oder C1-C4-Acylrest.

15. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 11,

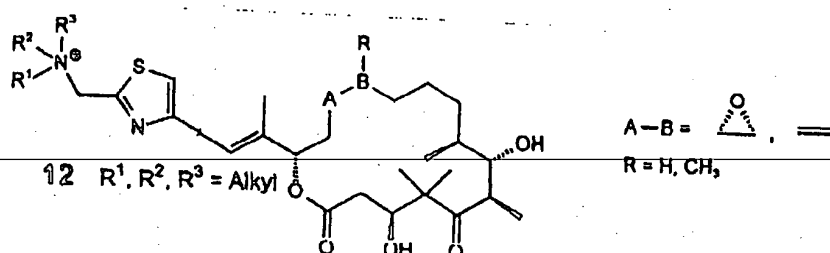


dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 9 gemäß Anspruch 13 mit

- einer Verbindung der Formel RIHal, bei der R1 einen Alkyl- oder Acylrest, insbesondere einen C1-C4-Alkyl- oder C1-C4-Acylrest, oder mit
- einer Verbindung der Formel RIHal und einer Verbindung der Formel R2Hal, bei der R1 und R2 jeweils einen Alkyl- oder Acylrest bedeuten, insbesondere einen C1-C4-Alkyl- oder C1-C4-Acylrest, oder mit
- einer Verbindung der Formel RIHal, in der R1 einen Alkylrest, insbesondere einen C1-C4-Alkylrest bedeutet, und mit einer Verbindung der Formel R2Hal, in der R1 einen Alkylrest, insbesondere einen C1-C4-Acylrest bedeutet,

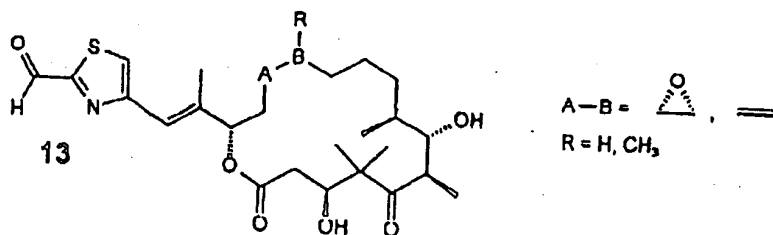
und einer Base zu einer Verbindung der Formel 11 umsetzt, wobei A-B, R und Hal die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und R1 und R2 jeweils einen Alkyl- oder Acylrest, insbesondere einen C1-C4-Alkyl- oder einen C1-C4-Acylrest bedeuten.

16. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 12,



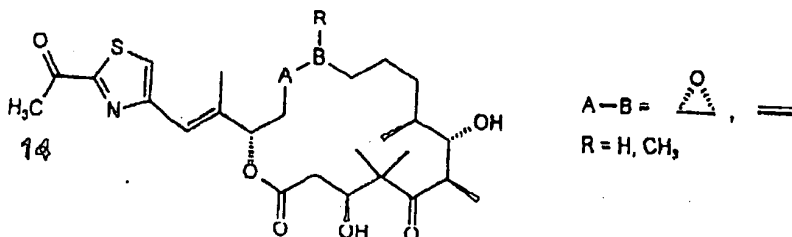
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 9 gemäß Anspruch 13 mit einer Verbindung der Formel RIHal und einer Base zu einer Verbindung der Formel 12 umsetzt, wobei A-B, R und Hal die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und R1, R2 und R3, die gleich oder verschieden sein können, eine Alkylgruppe, insbesondere eine C1-C4-Alkylgruppe bedeuten.

17. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 13,



dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 4 oder 5 mit Mangandioxid zu einer Verbindung der Formel 13 oxidiert, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen.

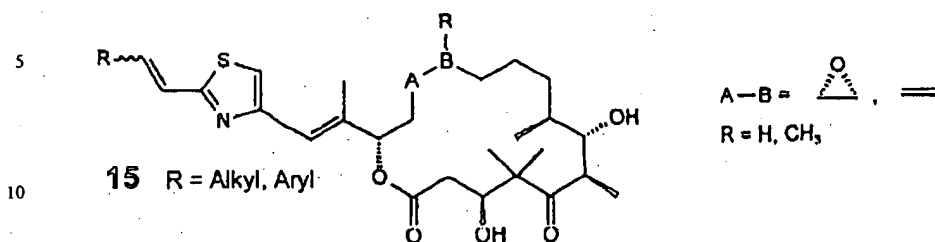
18. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 14,



dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 13 gemäß Anspruch 17 mit CH2N2 in eine Verbin-

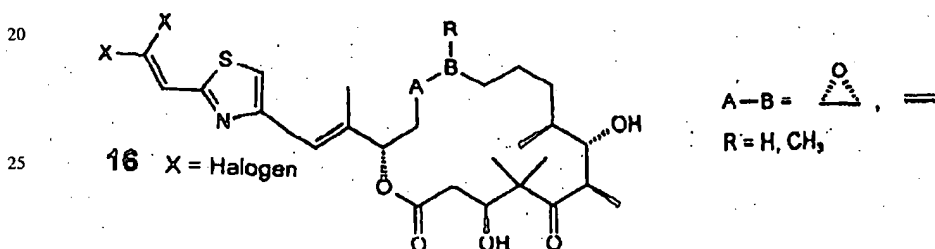
derung der Formel 14 überführt, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen.

19. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 15,



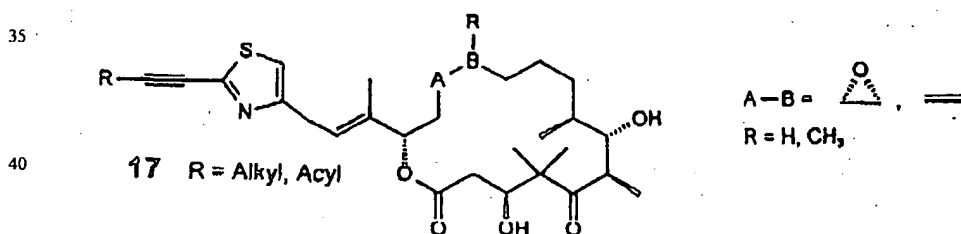
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 13 gemäß Anspruch 17 mit Hilfe einer Wittig-Reaktion oder einer analogen Reaktion in eine Verbindung der Formel 15 überführt, wobei A-B und R am C12-Atom die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und R am C21-Substituenten eine Alkylgruppe, insbesondere eine C1-C4-Alkylgruppe oder einen Arylrest bedeutet, insbesondere einen Phenylrest.

20. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 16,



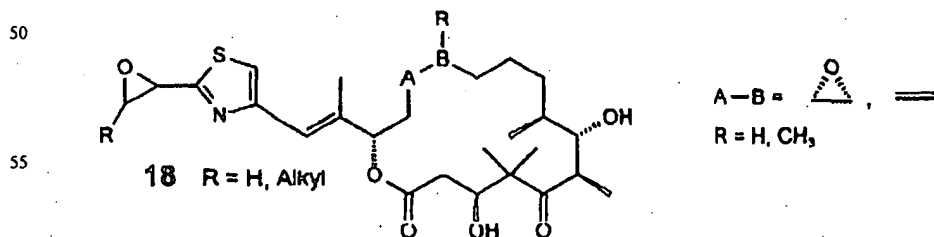
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 13 gemäß Anspruch 17 mit CrCl<sub>2</sub> und einer Verbindung der Formel CHX<sub>3</sub> zu einer Verbindung der Formel 16 umsetzt, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und X = Hal (Halogen) C1, Br oder I bedeutet.

21. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 17,



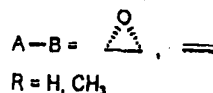
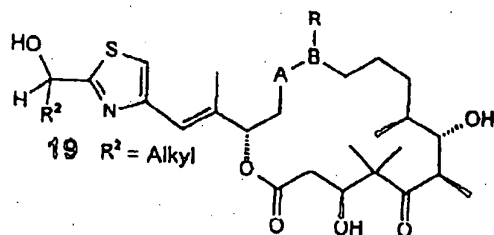
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 16 gemäß Anspruch 20 mit BuLi und einer Verbindung der Formel RX, worin X C1, Br oder I bedeutet, zu einer Verbindung der Formel 17 umsetzt, worin A-B und R am C12-Atom die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und R in der Formel RX und am C21-Substituenten einen Alkyl- oder Acylrest bedeutet, insbesondere einen C1-C4-Alkyl- oder einen C1-C4-Acylrest.

22. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 18,



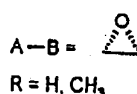
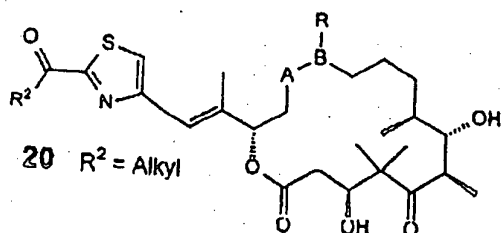
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 13 gemäß Anspruch 17 mit (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SOCH<sub>2</sub> zu einer Verbindung der Formel 18 umsetzt, wobei A-B und R am C12-Atom die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und R am C21-Substituenten ein H-Atom oder eine Alkylgruppe bedeutet, insbesondere eine C1-C4-Alkylgruppe.

23. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 19,



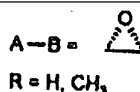
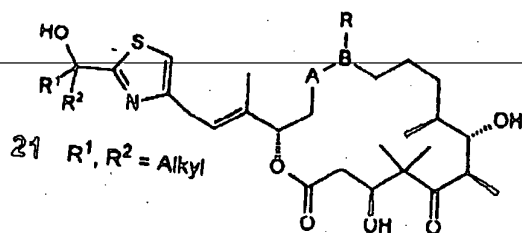
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 13 gemäß Anspruch 17 mit einer Verbindung der Formel  $\text{R}^2\text{MgX}$  oder  $\text{R}^2\text{Li}$  zu einer Verbindung der Formel 19 umsetzt, wobei A-B und R am C12-Atom die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und R2 einen Alkylrest bedeutet, insbesondere einen C1-4-Alkylrest oder einen  $\text{CF}_3$ -Rest.

24. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 20,



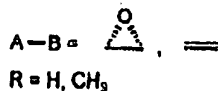
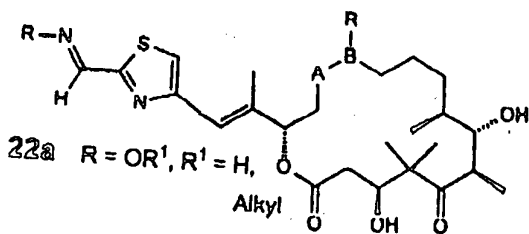
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 19 gemäß Anspruch 23 mit Mangandioxid zu einer Verbindung der Formel 20 oxidiert, wobei A-B die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und R2 einen Alkylrest bedeutet, insbesondere einen C1-4-Alkylrest oder einen  $\text{CF}_3$ -Rest.

25. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 21,



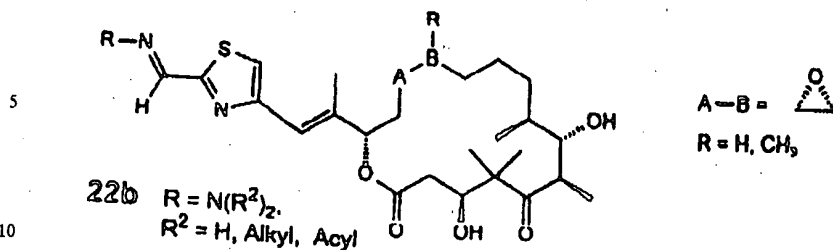
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 20 gemäß Anspruch 24 mit Hilfe einer Verbindung der Formel  $\text{R}^1\text{MgX}$  oder  $\text{R}^1\text{Li}$  zu einer Verbindung der Formel 21 umsetzt, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen, R2 die Bedeutung gemäß Anspruch 24 besitzt und R1 der Verbindungen der Formeln  $\text{X Cl}$ ,  $\text{Br}$  oder  $\text{I}$  bedeuten.

26. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 22a,



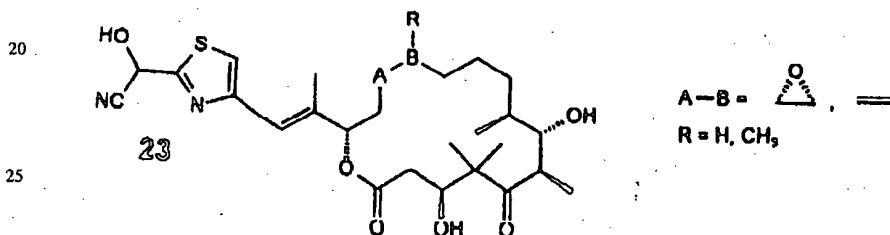
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 13 gemäß Anspruch 17 mit einer Verbindung der Formel  $\text{H}_2\text{NR}$  zu einer Verbindung der Formel 22a umsetzt, wobei A-B und R des C12-Atoms die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und R der Verbindung der Formel  $\text{H}_2\text{NR}$  und am C21-Substituenten  $\text{OR}^1$  bedeutet, wobei R1 ein H-Atom oder eine Alkylgruppe bedeutet, insbesondere eine C1-4-Alkylgruppe.

27. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 22b,



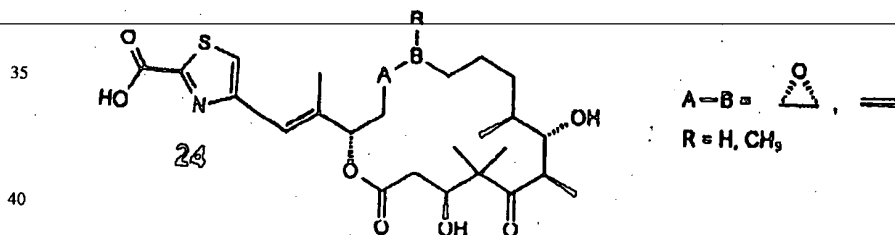
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 13 gemäß Anspruch 17 mit einer Verbindung der Formel  $H_2NR$  zu einer Verbindung der Formel 22b umsetzt, wobei A-B und R am C12-Atom die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und R der Verbindung der Formel  $H_2NR$  und am C21-Substituenten  $N(R^2)_2$  bedeutet, wobei  $R^2$  ein H-Atom oder eine Alkyl- oder eine Acylgruppe bedeutet, insbesondere eine C1-C4-Alkyl- oder eine C1-C4-Acylgruppe.

28. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 23,



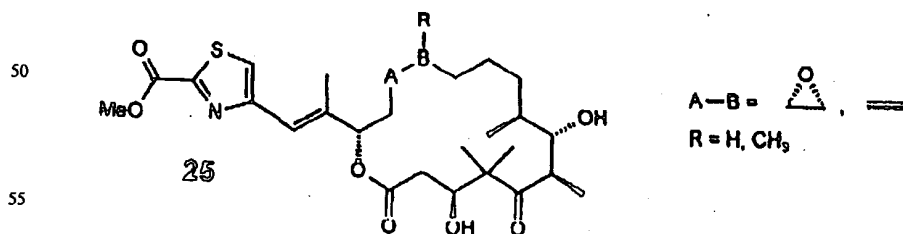
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 13 gemäß Anspruch 17 mit HCN zu einer Verbindung der Formel 23 umsetzt, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen.

29. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 24,



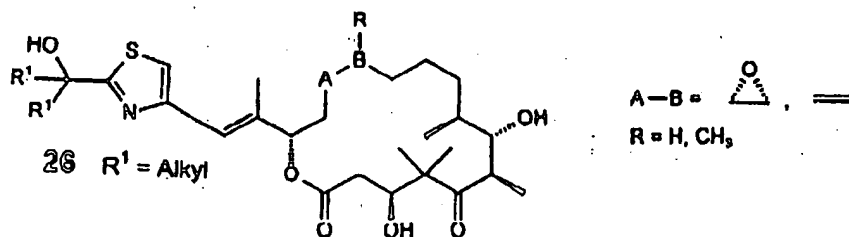
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 13 gemäß Anspruch 17 mit Ag<sub>2</sub>O, vorzugsweise in einem THF/H<sub>2</sub>O-Gemisch, insbesondere im Verhältnis von ca. 9 : 1, zu einer Verbindung der Formel 24 oxidiert, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen.

30. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 25,



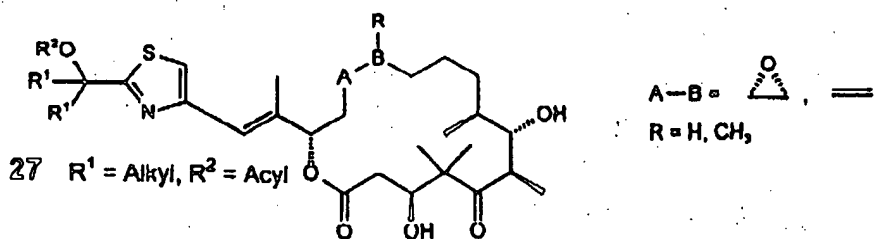
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 24 gemäß Anspruch 29 mit  $CH_2N_2$ , vorzugsweise in Ethylacetat, zu einer Verbindung der Formel 25 methyliert, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen.

31. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 26,



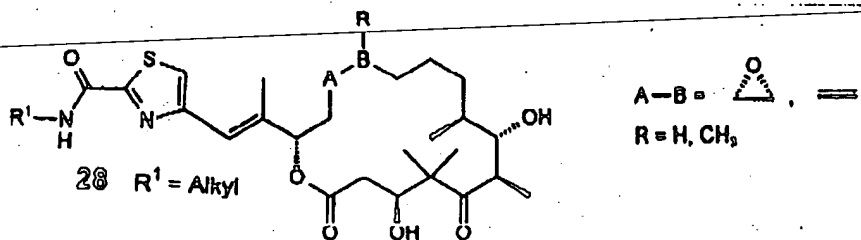
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 25 gemäß Anspruch 30 mit xs (Überschuß)  $R_1MgHal$  zu einer Verbindung der Formel 26 umsetzt, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und  $R_1$  eine Alkylgruppe, insbesondere eine C1-C4-Alkylgruppe, und Hal Cl, Br oder I bedeuten.

32. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 27,



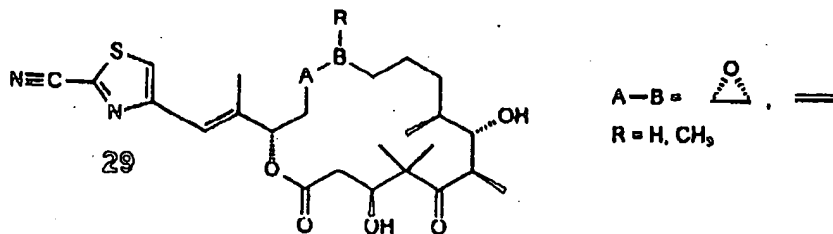
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 26 gemäß Anspruch 31, mit einer Verbindung der Formel  $R_2Ha_1$  und einer Base zu einer Verbindung der Formel 27 acyliert, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und  $R_1$  eine Alkylgruppe, insbesondere eine C1-C4-Alkylgruppe,  $R_2$  eine Acylgruppe, insbesondere eine C1-C4-Acylgruppe, und Hal Cl, Br oder I bedeuten.

33. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 28,



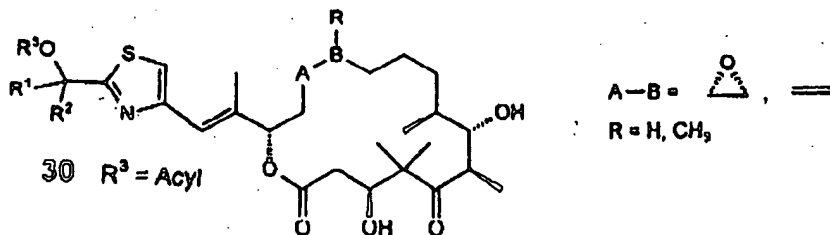
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 24 gemäß Anspruch 29, mit  $R_1NH_2$ , Chlorformiat und  $(C_2H_5)_3N$ , vorzugsweise in THF, zu einer Verbindung der Formel 28 umsetzt, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und  $R_1$  eine Alkylgruppe bedeutet, insbesondere eine C1-C4-Alkylgruppe.

34. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 29,



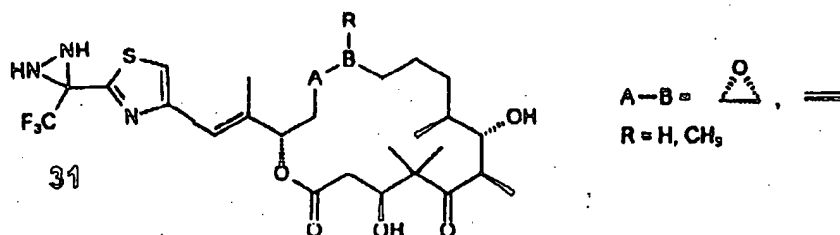
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 28 gemäß Anspruch 33 mit  $P_4O_{10}$  zu einer Verbindung der Formel 29 umsetzt, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen.

35. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 30,



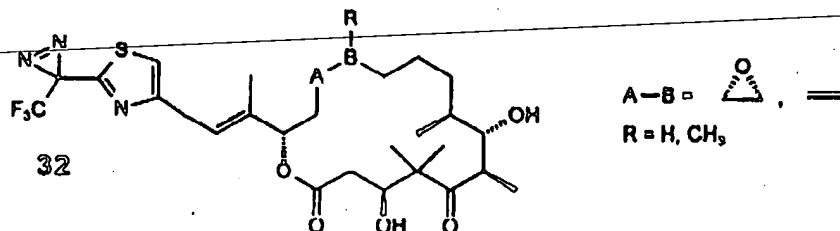
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 21 gemäß Anspruch 25 mit einer Verbindung der Formel R3X (RCOX mit R = Alkyl- und insbesondere C1-C4-Alkylgruppe) und einer Base zu einer Verbindung der Formel 30 umsetzt, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und R1 und R2 jeweils eine Alkylgruppe, insbesondere eine C1-C4-Alkylgruppe, und R3 eine Acylgruppe bedeuten, insbesondere eine C1-C4-Alkylgruppe.

36. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 31,



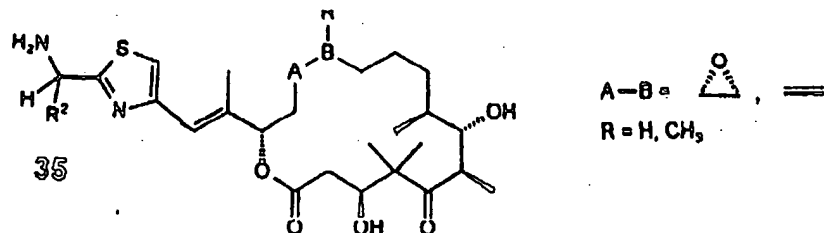
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 20 gemäß Anspruch 24 (i) mit H2NOPTos und danach (ii) in flüssigem Ammoniak zu einer Verbindung der Formel 31 umsetzt, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und R2 eine CF3-Gruppe bedeutet.

37. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 32,



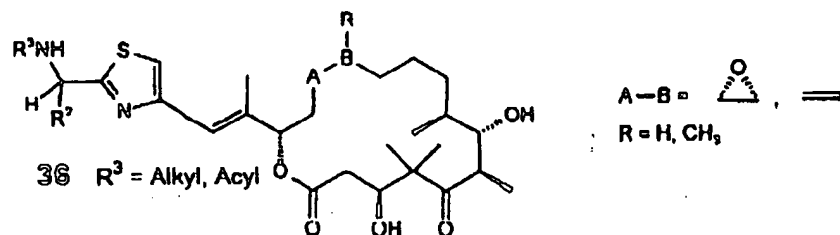
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 31 gemäß Anspruch 36 mit Ag2O zu einer Verbindung der Formel 32 umsetzt, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen.

38. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 35,



dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 20 gemäß Anspruch 24 in an sich bekannter Weise einer reduktiven Aminierung unterwirft, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen.

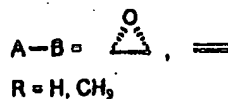
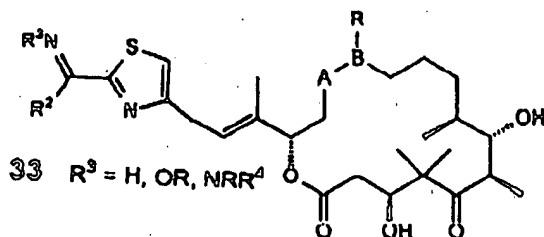
39. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 36,



dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 35 gemäß Anspruch 38 mit einer Verbindung der

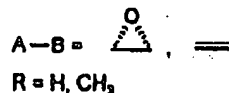
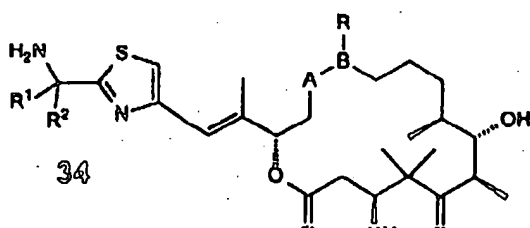
Formel R3X und einer Base zu einer Verbindung der Formel 36 umsetzt, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und R3 eine Alkyl- oder eine Acylgruppe bedeutet, insbesondere eine C1-C4-Alkyl- oder C1-C4-Acylgruppe.

40. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 33,



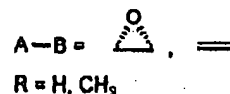
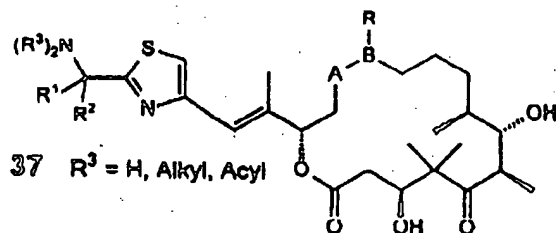
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 20 gemäß Anspruch 24 mit einer Verbindung der Formel H2NR3 zu einer Verbindung der Formel 33 umsetzt, wobei A-B und R am C12-Atom die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und R3 ein H-Atom, eine RO-Gruppe oder eine R4RN-Gruppe bedeutet und R und R4 jeweils eine Alkylgruppe bedeuten, insbesondere eine C1-C4-Alkylgruppe.

41. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 34,



dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 33 gemäß Anspruch 40 mit RIMgX und gegebenenfalls R2MgX oder mit RLi und gegebenenfalls R2Li zu einer Verbindung der Formel 34 umsetzt, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und R1 und R2 jeweils eine Alkylgruppe, insbesondere eine C1-C4-Alkylgruppe, und X Cl, Br oder I bedeuten.

42. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 37,



dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel 34 gemäß Anspruch 41 mit einer Verbindung der Formel R3X und einer Base zu einer Verbindung der Formel 37 umsetzt, wobei A-B und R die Bedeutungen gemäß Anspruch 6 besitzen und R1 und R2 jeweils eine Alkylgruppe, insbesondere eine C1-C4-Alkylgruppe, R3 ein H-Atom oder eine Alkyl- oder Acylgruppe, insbesondere eine C1-C4-Alkyl- oder C1-C4-Acylgruppe, und X Cl, Br oder I bedeuten, wobei in der Formel 37 mindestens einer der Reste R3 kein H-Atom ist.

43. Verfahren zur Herstellung einer der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 6 bis 42, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung ausgehend von einer ihrer Vorstufen gemäß den Ansprüchen 6 bis 41 herstellt.

44. Antifungisches Mittel, enthaltend oder bestehend aus einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 neben einem fakultativen Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff.

45. Therapeutisches Mittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen und Zellwachstumsstörungen, enthaltend oder bestehend aus einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 neben einem fakultativen Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff.